Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau (Direktor: Professor Dr. O. Eichler)

Versuche über den Histamingehalt des Blutes bei Infusion von Adrenalin und Histamin

Überlegungen nach dem Le Chatelier'schen Prinzip

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
bei der Hohen medizinischen
Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Franz Barfuß

Breslau 1940

Druck: Hochschulverlag Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Straße 11-15

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.
Referent: Prof. Dr. Eichler.
Dekan: Prof. Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Ausgangspunkt dieser Untersuchung waren Gleichgewichtsbetrachtungen, wie sie aus dem Prinzip nach Le Chatelier folgen[1]), dessen Sinn im Rahmen der Biologie sich gerade hier deutlich machen und umschreiben läßt. Im Bereich des Anorganischen lautet es so: Wenn einem physikalisch-chemischen System, das sich im Gleichgewicht befindet, von außen eine Veränderung in einer bestimmten Richtung aufgezwungen wird, dann entstehen innerhalb des Systems Kräfte, die der verändernden Kraft entgegenwirken, d. h. sie zu verkleinern trachten. Durch diese Formulierung wird einem der Grundelemente der Wissenschaft genügt, der Oekonomie. Es werden zwei verschiedene Vorgänge in Beziehung gebracht, z. B. bei der Lösung eines Salzes: Abkühlung dann, wenn diese die Löslichkeit des Salzes erniedrigt. In größerem Rahmen werden die Vorgänge begriffen durch die weitgespannten Lehrsätze der Thermodynamik, hier den zweiten Hauptsatz.

So weit können wir im Bereich des Lebendigen nicht gehen, sondern unsere Darstellung muß vorläufig an der Oberfläche bleiben, d. h. sich mit dem ersten Schritt, der Induktion entgegengesetzter Vorgänge, begnügen. Aber hierbei handelt es sich doch um eine ökonomische Beschreibung, indem zwei verschiedene Vorgänge in logische Beziehung gebracht, d. h. verknüpft werden. Für die Erkenntnis über das Zusammenspiel im Organismus bedeutet es viel, wenn wir den Zusammenhang solcher „Klammern" in verschiedenen anatomischen Bezirken dartun können. Dabei sind natürlich Möglichkeiten falscher oder, noch schlimmer, rein dialektischer Auslegung vorhanden.

Nun wird man nach dem Unterschied zwischen unserer Formulierung und dem Begriff der Gegenregulation fragen. Wir sehen zwei fundamentale Unterschiede:

1. Der Begriff der Gegenregulation enthält das Moment der Zweckmäßigkeit, der Teleologie, die Ganzheit,

---

[1]) O. Eichler; Arch. exp. Path. u. Pharm. 184, 82 (1936).

d. h. als Inhalt ein moralisches Werturteil. Der Zweck setzt ein Wollen voraus. Das Wort Gegenregulation benutzen wir trotzdem häufig der Bequemlichkeit halber, müssen dabei aber an die vorliegende Ungenauigkeit denken und ihm immer unseren Sinn unterlegen.

2. Durch Beseitigung des Zweckbegriffes haben wir die Möglichkeit, auch „unzweckmäßige" Folgen solcher „Gegenregulationen" zu beachten und diese ergeben sich aus der Inkongruenz von Actio und Reactio[2]).

Zur Illustration können wir hier unser Thema, das Adrenalin wählen. Es ist bekannt, daß eine lokale Anwendung von Adrenalin zur Anaemie des Gewebes führt, bedingt durch Verengerung der Gefäße. Dieser folgt dann eine Phase der Hyperaemie unbekannten Ursprungs. Nach dem Le Chatelier'schen Prinzip werden wir den Verlauf so darstellen: Die in der zweiten Phase vorkommende Hyperaemie wird durch Vorgänge in Gang gebracht, die schon von der ersten Einwirkung des Adrenalins ab wirksam werden, aber durch die übermäßige Adrenalinwirkung so lange überdeckt werden bis sie selbst an Stärke zugenommen haben oder Adrenalin an Konzentration und Wirkungsintensität abgenommen hat. Da der Prozeß A (Actio) (hier Adrenalinwirkung) niemals gleich rasch verschwinden wird wie der Prozeß R (= Reactio), wird eine zweiphasische Wirkung resultieren, da es sich um die Addition zweier Wirkungen handelt. Diese Incongruenz kann, wird aber nicht immer zweckmäßig sein. Durch diese unterscheidet sich der Vorgang von dem im nichtlebenden Milieu, wo durch starke Dämpfung der Prozeß aperiodisch verläuft, wenn man nicht auf Trägheit der Materie beruhende Schwingungen schon dazu rechnet. Eine Ausnahme wird vielleicht auch in schwieriger strukturierten Gebilden vorliegen können, die eine Hysteresis zeigen, wie z. B. in elastischen Körpern.

Beim Adrenalin, als Objekt unserer Untersuchung, dachten wir an Histamin als entgegenwirkenden Stoff, weil wir bei der Histaminwirkung sowohl die antagonistische Wirkung am Blutdruck, als auch sogar spezieller an den Gefäßen haben. Darauf wies auch eine merkwürdige Reaktion des Ephedrins hin, die nach wiederholten Gaben

---

[2]) H. Vollmer; Arch. exp. Path. u. Pharm. im Druck. Hier auch eine Darstellung anderer Weise.

auftritt und die als Umschlag[3]) bezeichnet wurde. Da nach Holtz[4]) Histamin durch Redoxsysteme aus Histidin entstehen kann, war ein weiterer Hinweis gegeben. Dabei ergab sich als erste Frage: Wird durch Adrenalingaben Histamin frei?

Methodik.

Als Methodik war uns die auf den Befunden von Barsoum und Gaddum[5]) beruhende Methode von Code[6]) gegeben. Erst nach dieser Methode angestellte Versuche über Histamingehalt des Plasmas erscheinen überhaupt brauchbar. Ein Nachteil dieser Methode für unsere Fragestellung wurde aber während unserer Versuche deutlich, nämlich die großen Mengen von Blut (10 ccm), die für den Arbeitsgang notwendig sind. Diese Blutmengen sind aber beim Arbeiten mit so kleinen Versuchstieren wie der Katze, nicht tragbar, ohne unabsehbare Störungen zu erhalten.

Deshalb ging unser Streben dahin, die Methodik so umzuarbeiten, daß auch kleinere Mengen (2 ccm) ausreichen konnten. — Weiterhin ergab sich aus den Befunden von Code[7]) die Notwendigkeit, nur leukocytenfreies Plasma zu untersuchen. Obwohl über den Verbleib der Leukocyten beim Zentrifugieren von Code selbst das Blut zahlreicher Laboratoriumstiere untersucht wurde, fehlten solche Versuche an Katzen, die wir aus verschiedenen Gründen für unsere Versuche gewählt hatten. Dieses war daher die erste Vorarbeit. Wir gingen so vor, daß Schritt für Schritt die einzelnen Schichten von Katzenblut nach kurzem Zentrifugieren auf Objektträger ausgestrichen und nach üblichen Methoden gefärbt wurden. Es zeigte sich, daß die Leukocyten eine ziemlich scharfe Schicht zwischen überstehendem Plasma des heparinisierten Blutes und der Erythrocytenschicht einnehmen. Einzelne Leukocyten sind noch in tieferen Schichten der Erythrocyten vorhanden, nicht aber in dem darüberstehenden Plasma. Trotzdem wurde eine kleine Schicht von Plasma nach

---

[3]) O. Eichler; Arch. exp. Path. u. Pharm. **187**, 429 (1937).
[4]) P. Holtz; Arch. exp. Path. u. Pharm. **187**, 589 (1937).
[5]) G. S. Barsoum u. J. H. Gaddum; J. Physiol **85**, 1 (1935).
[6]) C. F. Code; J. Physiol. **89**, 257 (1937).
[7]) C. F. Code; J. Physiol. **90**, 349 (1937).

dem Zentrifugieren nicht zur Weiterverarbeitung verwandt, sondern verworfen, um auch Aufwirbeln zu vermeiden. Da wir mit 1 ccm Plasma arbeiteten, mußten gegen 2,5 ccm Blut entnommen und mit einem Körnchen Heparin versetzt werden. Sofort wird in kleinen hohen*) Zentrifugengläsern zentrifugiert, das Serum abgehoben. Durch den kleinen Querschnitt brauchte man nicht viel Plasma zu verwerfen. Die Weiterverarbeitung konnte streng nach Codes Vorschriften geschehen, nur mit kleinen Reagenzmengen, die im Verhältnis 1:10 verringert waren. Also: 1 ccm Plasma wird mit 1,5 ccm zehnprozentiger Trichloressigsäure enteiweißt, die Fällung aber auch in den schmalen Reagenzgläsern abzentrifugiert. Der Niederschlag nochmals mit 1 ccm Trichloressigsäure aufgerührt und nach abermaligem Zentrifugieren zur ersten Portion evtl. nach Filtration hinzugefügt. Die Anwendung von Trichloressigsäure war für unsere Adrenalinversuche besonders günstig, weil nach anderen chemischen Versuchen[8]) die Zersetzung von Adrenalin durch Trichloressigsäure beschleunigt wird.

Das Abrauchen der Trichloressigsäure am Rückflußkühler mit HCl — dem gesamten Filtrat wird 1 ccm konz. HCl zugesetzt und das ganze $1^1/_2$ Stunden gekocht — muß auch in kleinen Gefäßen vorgenommen werden. Damit kein Verlust durch Spritzen auftritt, wird der Ansatz am Rückflußkühler abgebogen mit Schrägstellen des kleinen 30 ccm Kölbchens. Durch das Abbiegen ist es möglich, eine ganze Batterie von Analysen auf einem Sandbad im Kranz anzuordnen und gleichzeitig zu verarbeiten.

Die überschüssige Säure wird beseitigt durch Einengen der Flüssigkeitsmenge auf wenige ccm und dreimaligem Abrauchen mit 5 ccm 96prozentigem Alkohols, danach Eindampfen bis zur Trockene. Das Abrauchen und Eindampfen geschieht im Wasserbad bei 80° C in vacuo. Der Trockenrückstand wird mit 1 ccm aqua dest. aufgenommen und in einen schmalen kalibrierten Zylinder filtriert. Dreimaliges Nachspülen mit 0,8 ccm Tyrode-

---

[8]) O. Eichler u. C. Noack; Arch. exp. Path. u. Pharm. **193**, 503 (1939).

*) Die Zentrifugenröhrchen waren 100 mm hoch und faßten bis oben 3 ccm. Die lichte Weite oben betrug 8 mm.

lösung, Neutralisation mit n/10 NaOH gegen Bromthymolblau als Indikator durch Tüpfelung, Auffüllen mit Tyrodelösung auf 4 ccm. Damit wäre der Extrakt zur biologischen Austestung fertig. Es ist dabei zu beachten, daß dieser in der Lösung nur kurze Zeit haltbar ist, d. h. schnell seine Aktivität verliert. Aufbewahrung ist in trockenem Zustand nach dem Abrauchen gut möglich.

Nach Abschluß der chemischen Verarbeitung wurde — wie üblich — die Auswertung des Histamingehaltes am mit Atropin behandelten Meerschweinchendarm vorgenommen. Besonders empfindlich war das untere Ileum, wo wir mit Leichtigkeit Empfindlichkeiten von 10^{-9} erhielten, trotz Anwendung von Atropin zur Ausschaltung einer eventuellen Cholinwirkung. Als geeignet zur Steigerung der Darmempfindlichkeit erwies sich uns eine vorgeschaltete Hungerperiode von zwei Tagen. Um mit dem Material sparsam umzugehen, wurden die Gefäße so klein wie möglich gehalten, etwa 4 ccm.

Der erhaltene Extrakt wurde so mit Tyrode verdünnt, daß auf 1 ccm Plasma des Ausgangs 4 ccm zur Verfügung standen. Dieser Extrakt befand sich dauernd im Wasserbad, so daß Temperaturdifferenzen nicht auftraten*). Der Zusatz erfolgte durch fein kalibrierte Tuberkulinspritzen, ebenso wie die Vergleichslösung von Histamindihydrochlorid**), auf das wir unsere Werte bezogen. Vorgelegte Histaminmengen ließen sich mit einer Genauigkeit von < 20 Proz. austesten.

Von Bedeutung für unser Vorhaben ist die Anwesenheit von Adrenalin oder Adrenalinkörpern im Extrakt, da sie jede Reaktion des Darmes auf Histamin unmöglich machen können. Diese Tatsache spielt bei Versuchen mit Adrenalin eine nicht so große Rolle, weil Adrenalin im Arbeitsgang — besonders vielleicht durch Trichloressigsäure, wie früher dargestellt — zersetzt wird. Aber auch hierin werden wir immer mit einer Störung rechnen müssen, da parallelgehende Adrenalinbestimmungen, die vorbereitet

---

* Der Darm des Meerschweinchens, der sich bei lange hinziehenden Versuchen länger frisch halten soll, wird aber besser nicht bei der Temperatur des Wasserbades von 37,5 °, sondern in eiskalter Tyrode aufbewahrt.

**) Dieses Histamindihydrochlorid verdanken wir der Firma Hoffmann-La Roche.

waren, aus äußeren Gründen nicht vorgenommen werden konnten. Die Werte bei Adrenalinanwendung werden wir deshalb als Minimalwerte auffassen müssen. Bei anderen Adrenalinkörpern, wie Ephedrin, Veritol und Sympathol kann jede Bestimmung illusorisch werden, da es sich in unseren Versuchen herausgestellt hat, daß diese Körper durch den Code'schen Arbeitsgang unbeschädigt hindurchkommen. Ueber den Antagonismus bei quantitativer Auswertung wird Speda berichten.

Resultate.

Da ein Nebenziel dieser Arbeit auch die Ausarbeitung der Methoden war, auf Grund deren weitere Untersuchungen[9]) erst ermöglicht wurden, ergab sich als ein Problem die Aufnahme von Histamin durch die Elemente des Blutes. Nach unserer ganzen Fragestellung wird natürlich nur Histamin insoweit Interesse haben, als es im Plasma, also pharmakologisch aktiv, vorhanden ist. Für die Folgen einer Gabe von Histamin, oder für das Resultat einer Abgabe aus den Geweben wird aber von Interesse sein, wie Histamin von den Blutelementen aufgenommen wird. Wir beschäftigen uns mit der Verteilung von Histamin zwischen Plasma und Erythrocyten. Die Aufnahme von Histamin durch die Leukocyten wird dann von geringerer Wichtigkeit sein, wenn sie Histamin aus dem Blut nach der Art eines Gleichgewichtes aufnehmen. Dann spielt nur der im Blut von den Leukocyten eingenommene Raum eine Rolle für unsere Frage. Nehmen wir aber eine elektive Aufnahme oder gar Verarbeitung von Histamin durch Leukocyten an, dann liegt ein ganzer Fragenkomplex vor, dessen Bearbeitung uns von unserem Thema weit abführen würde. Deshalb beschränkten wir uns auf die Permeabilität der Erythrocyten für Histamin.

Wir nahmen als Modell die Erythrocyten vom Schwein, da uns damit größere Mengen leicht zugänglich waren. Unser Verfahren war so, daß die Schweinerythrocyten, gewonnen aus defibriniertem Blut, nach wiederholtem Waschen an der Zentrifuge mit Histaminlösungen verschiedener

---

[9]) O. Eichler u. G. Speda; Arch. exp. Path. u. Pharm. im Druck.

Stärke im Verhältnis 1:1 versetzt wurden. Sie blieben eine halbe Stunde stehen und die überstehende Lösung wurde verarbeitet und ausgetestet. Es ergab sich dabei, daß die Erythrocyten praktisch kein Histamin aufnahmen.

Dieses Resultat hat ein Analogom zu der Impermeabilität der Erythrocyten für anorganische Basen. Die Dauer des Diffusionsausgleiches von einer halben Stunde ist ausreichend sowohl für den Aufenthalt des injizierten oder aus dem Gewebe abgegebenen Histamins als auch für die anschließende Verarbeitung. Anrep[10]) fand eine Aufnahme von Histamin, aber nur, wenn er ganz hohe Dosen hinzufügte, bis fast 100γ/ccm. Wir verwandten Konzentrationen von 0,005γ bis 1,0γ/ccm, also wie sie bei den Versuchen in corpore zu erwarten waren. In diesem Bereich ist auch nicht die Andeutung irgendeiner Adsorption zu bemerken, so daß wir als Entgiftungsmethode des injizierten Histamins das Eindringen in die Erythrocyten nicht zu beachten brauchen.

Adrenalinversuche.

Nach Festlegung und Einübung der Methodik wurde mit den Bestimmungen am Normaltier begonnen. Wir fanden den Wert in der Höhe von 0,04 bis 0,05γ/ccm seltener bis 0,1γ/ccm unter der Voraussetzung, daß man nach der Operation das Tier lange genug liegen läßt, bevor die erste Normalentnahme stattfindet. Schon früher wurde die Discrepanz zwischen unseren Werten und denen der Literatur (Marcou) diskutiert[9]), die mit 0,01 bis 0,02γ/ccm angegeben werden. Ein Teil der größeren Zahlen bei uns bezieht sich vielleicht auf die Ausrechnung, weil unsere Werte überall auf Histamindihydrochlorid (Roche) bezogen sind. Histaminbase würde etwas über die Hälfte der Werte ergeben. Als Grund für die anfänglich höheren Werte wurde früher schon[9]) die gelegentliche Abkühlung während der operativen Vorbereitung angegeben. Hier wollen wir gerade an Hand unserer Versuchsresultate vorwegnehmend auf die Adrenalinausschüttung während der Operation als mögliche Ursache hin-

---

[10]) G. V. Anrep u. Mitarbeiter; J. Physiol. **95**, 476 (1939).

weisen. Die Bedingungen, die eine manchmal umfangreiche Operation verlangen, sind schwerere als nur die Entnahme bei unverletztem Tier.

Wir haben bei der Zufuhr ausschließlich Dauerinfusionen von Adrenalin in die Vena jugularis sin. angewandt, in der Menge von 16,0 (9,5—28,5) γ/kg/Minute. Diese Dauerinfusion ist von Wichtigkeit wegen der anfänglich auftretenden Adrenalinapnoe[11]). Beim Beginn ist diese Apnoe auch zu beobachten, löst sich aber sehr bald und es erfolgt eine unveränderte sogar stärkere Atmung. Da Apnoe an sich auch zur Histaminbildung führen kann[9]), wäre die Eigenwirkung von Adrenalin erst nach längerer Infusion erwiesen. Wir geben einen Teil unserer ersten 16 gelungenen Versuche auf Tabelle 1 (s. am Ende der Arbeit) wieder.

Ersichtlich ist aus allen diesen Versuchen, daß qualitativ durch Adrenalin eine Erhöhung des Histamins im Blute erfolgt. Diese Erhöhung fanden wir in allen Versuchen, aber geringer dann, wenn wie z. B. im Versuch 21, durch die höhere Außentemperatur eine Hyperthermie mit Tachypnoe erfolgte. Die Zahl unserer Versuche wählten wir so hoch, weil wir nach unseren in der Einleitung niedergelegten theoretischen Vorstellungen die Hoffnung hegten, eine zahlenmäßige Beziehung (etwa irgendeinen Korrelationskoeffizienten) zwischen Höhe des Histaminspiegels im Blut und der Blutdruckerhöhung zu finden. Uns stehen dafür über 50 Wertepaare zur Verfügung. Daß diese Hoffnung reichlich fehlschlug, zeigt schon ein Blick auf die Zahlenangaben. Ob solche Beziehung nicht doch besteht, ist aber trotzdem nicht erwiesen, denn heute wissen wir einige Faktoren, die den Histamingehalt im Blut beeinflussen. Unter diesen nenne ich nur die Atmung, Temperatur. Vor allem wird aber der andere Paarling den Blutdruck durch die notwendigen Blutentnahmen, die in diesen Versuchen noch zum Teil je 10 ccm benötigten, in unübersehbarer Weise verändern, so daß eine quantitative Beziehung vorläufig hoffnungslos ist, was uns bei Beginn der Untersuchung aber nicht so erschien.

[11]) s. früher Eichler u. H. Mügge; Arch. exp. Path. u. Pharm. 159, 633 (1931). Diese Apnoe läßt sich übrigens auch bei Histamin finden, auch in unseren jetzigen Versuchen an der Katze. Ein Zusammenhang ist nach unseren Versuchen nicht von der Hand zu weisen.

Auf die Sektionsbefunde wollen wir hier noch besonders eingehen, die wir in der letzten Spalte der Tabelle 1 kurz wiedergegeben haben. Diese Protokolle wollen wir noch durch die Befunde der anderen Versuche ergänzen auf folgender Tabelle 2:

Tabelle II.

Von 16 Tieren hatten:		
Lungenödem 10 Tiere, davon	ohne Herzbeutelerguß . .	6 Tiere
	mit Herzbeutelerguß . .	4 Tiere
Kein Lungenödem 6 Tiere, davon	mit Herzbeutelerguß . .	4 Tiere
	ohne Herzbeutelerguß . .	2 Tiere

Die Mehrzahl der Tiere hatte Lungenödem. Daß eine kleinere Zahl der Tiere kein Lungenödem aufwies, lag aber daran, daß nach unseren Infusionen bei vielen Tieren ein Erguß im Herzbeutel aufgefunden wurde. Dieser war manchmal so stark und entwickelte sich so rasch, daß darauf der Exitus zurückzuführen war. Bei dem Erguß wird aber durch die Herztamponade zuerst der rechte Ventrikel betroffen und die Lunge dadurch schlechter mit Blut versorgt, eine Oedementwicklung dadurch erschwert.

Wir sehen deshalb bei den vier Tieren, bei denen Herzbeutelerguß und Oedem zugleich registriert wurde, niemals ein ausgedehntes, sondern immer nur ein schwächeres Oedem, oder zweimal war das Oedem stark, aber der Herzbeutelerguß nur geringfügig. Bei der Katze 21 unserer Tabell I finden wir weder Oedem noch Erguß, aber einen ganz besonderen Abfall des Blutdrucks. Also auch hier das Zeichen, daß zur Oedementstehung ein hämodynamisches Element gehört, zum mindesten genügende Arbeit des rechten Ventrikels. Bei dem prozentualen Anteil der Lungenödeme ist aber in diesen Versuchen zu berücksichtigen, daß ebenso wie in Versuch 21 durch die häufig wiederholten Aderlässe die Entlastung des rechten Ventrikels und damit eine Hemmung der Lungenödembildung eintritt.

Histamingaben.

Nach dem Befund der Histaminfreisetzung durch Adrenalin ergab sich wiederum in Verfolg unserer theoretischen Belange die Frage, welcher Teil der Adrenalin-

wirkung durch Histaminkonzentrationen, wie sie von uns gemessen wurden, beseitigt wird. Dazu mußten wir aber erst den Histamingehalt feststellen, wie er nach Histamingaben auftritt. Deshalb lag hier unser erstes Beginnen, das uns aber nicht zum erhofften Erfolge führte.

Orientierende Versuche, mit einmaliger intravenöser Injektion von 500γ/kg Histamin wurden nur zwei ausgeführt. Wir geben die Blutdruckänderungen und Histamingehalte eines Versuches auf Tabelle III wieder.

Tabelle III.

Minuten nach der Injektion	1	3	5	15	30	75
Abfall des Drucks in mm Hg	—60	—80	—40	—10	—35	—70
Histamin in γ/ccm	1,4	0,6	0,3	0,12	0,16	0,16

Bei dem zweiten Versuch wurde nach 1' sogar 8γ/ccm Plasma gefunden mit langsamerer Abnahme (2γ nach 3') in Zusammenhang mit der schon vorher erwähnten[11]) Apnoe nach Histamin.

Der Versuch zeigt eine Inkongruenz zwischen Blutdruckwirkung und Histamingehalt. Der Blutdruck kehrt langsamer zur Norm zurück als der Histamingehalt. Es ist deutlich, daß ein Versuch auf diesem Wege die verminderte Wirkung von Adrenalin durch den Histamingehalt im Blut zu erfahren, vergeblich sein muß.

Unser nächster Schritt war deshalb, die gleichmäßige Histamininfusion anzuwenden.

Von sieben Versuchen mit infundiertem Histamin geben wir vier auf unserer Tabelle IV (s. am Ende der Arbeit) wieder. Aus dieser Tabelle ist wiederum die Inkongruenz zwischen Histamingehalt und Blutdrucksenkung ersichtlich.

Wir sehen, wie durch die Histamininfusion die Atmung vermehrt wird. Entsprechend früheren Hinweisen[9]) erfolgt dann eine stärkere Entgiftung des Histamins in der Lunge, eine andere Auslegung ist hier garnicht mehr vorhanden. Man sieht Histaminwerte im Plasma, die die Norm nicht überschreiten, manchmal sogar unterschreiten. Es ist erstaunlich, daß die Blutdrucksenkung trotzdem bestehen bleibt. Wir müssen annehmen, daß die im ersten Stoß durchgehenden Mengen in der Peripherie doch Aenderungen setzen, die länger anhalten, Natürlich kehrt auch

hierbei der Blutdruck trotz Infusion — wie bei Katze 26 auf der Tabelle IV — auf den ursprünglichen Wert zurück. Es war darauf hingewiesen worden[12]), daß dieser Effekt begleitet würde von einem Stoffwechselvorgang der im Sinne einer Säureausschwemmung verläuft.

Wenn die infundierte Menge Schritt für Schritt gesteigert wird, wird plötzlich eine Grenze sichtbar (Tab. 4), an der die Kapazität der Lunge nicht mehr ausreicht. Es kommt zum Durchbruch großer Mengen. Wenn dieser lange Zeit besteht, kommt es plötzlich zum Zusammenbruch der Atmung. Dann steigt ganz plötzlich der Histamingehalt bis auf das 100fache und mehr an. Wir sehen also einen ganz anderen Verlauf wie bei den einmaligen Injektionen.

Wenn man sich die Mengen ansieht, die bei Dauerinfusion zum Tode führen, erkennt man, daß die Verträglichkeit bei einzelnen großen Dosen viel besser ist, als bei den langsamen Infusionen. Schon früher[13]) wurde beobachtet, daß die Tiere die Infusion besser und vielfache Mengen vertragen, wenn man gelegentlich kurze Unterbrechungen der Infusion vornimmt. Die Lunge benötigt offenbar eine gewisse Zeit zur Wiedergewinnung der Entgiftungsfunktion. Dieser Mechanismus unterliegt anscheinend nicht der Tachyphylaxie der anderen Funktionen. Die Tendenz zum Lungenödem wird größer.

In einigen nebenbeilaufenden Versuchen wurde die Frage aufgeworfen, ob eine Histaminzersetzung nicht in der Lunge stattfände, sondern im Blut, etwa durch Abgabe von Histaminase. Wenn das der Fall wäre, würde natürlich unsere Messung mit erheblichen Fehlern belastet sein, da die Histaminase nicht nur im Blut selbst, sondern auch noch nach der Entnahme bis zur vollendeten Eiweißfällung fortwirken könnte. Da Histaminase nach Best[14]) durch HCN inaktiviert wird, haben wir überall sofort ausreichend KCN hinzugefügt. Bei zwei Versuchen (Nr. 25 u. 26) fanden wir ein Histamin zerstörendes Element im Blut (Vergleich: Blut mit zugesetztem Histamin teils mit KCN

---

[12]) O. Eichler u. H. Killian; Arch. exp. Pat. u. Pharm. **159**, 606 (1931).

[13]) O. Eichler; Arch. exp. Path. u. Pharm. **187**, 433 (1937).

[14]) C. H. Best u. E. W. McHenry; J. Physiol. **70**, 349 (1931).

versetzt, teils nicht), aber bei keinen anderen Blutproben. Da wir sowieso HCN zusetzten, spielt aber dieser Einwand für unsere Auslegung keine Rolle.

Da in unseren bisherigen Versuchen die Atmung das beabsichtigte Versuchsresultat außerordentlich störte, sind wir jetzt so vorgegangen, daß die Tiere künstlich beatmet wurden.

Die Resultate von drei Versuchen geben wir auf Tabelle V (s. am Ende der Arbeit) wieder. Die Resultate dieser Tabelle bedürfen keiner Erläuterung, soweit es den ersten Teil angeht, und zeigen, daß offenbar die Atmung vorher unsere Resultate gestört hat.

Wir sind nun einen Schritt weiter gegangen, indem wir durch einen zweiten Infusionsapparat zu Histamin auch Adrenalin hinzufügten. Das Resultat dieses Eingriffes in unseren drei angegebenen Versuchen ist nicht so wie wir es erwarteten. Addition von Adrenalin führt nicht immer zu einer weiteren Zunahme von Histamin im Blut (außer in dem Versuch 38 der Tabelle und einigen anderen), sondern einmal sogar zu einer Abnahme. Wird jetzt Histamin fortgelassen, bei Weiterbestehen der Adrenalinzufuhr, dann finden wir wieder keine Abnahme, sondern im weiteren Verlauf häufig sogar eine Zunahme.

Diese letzten Versuche sind durch das auftretende Lungenödem außerordentlich gestört. Wir haben, abgesehen von den angegebenen, noch eine große Zahl von gemischten Infusionen von Histamin und Adrenalin ausgeführt. Das Resultat war nach früheren Versuchen[13]) nicht unerwartet. In diesen früheren Versuchen wurde bei einer chronischen Infusion von Histamin durch eine einmalige durchaus nicht toxische, sondern im normalen therapeutischen Bereich liegenden Injektion von Adrenalinkörpern (Adrenalin, Sympathol, Veritol, Ephedrin) ein ganz akutes Lungenödem erzielt, sofern die Histamininfusion einige Zeit gedauert hatte. Hier könnten wir durch gleichzeitige Infusion Lungenödeme schon in 15—30 Minuten erzielen. Wir verwandten zur Infusion Adrenalin und Sympathol, weil diese Körper der Adrenalinreihe allein dazu brauchbar sind und sahen in jedem Falle, besonders gerade bei letzterem, schwerste Lungenödeme.

Es wurde schon früher[9]) die Beziehung des Lungenödems zu der Messung der Atmung diskutiert. Zugleich wurde damals z. B. bei Morphin[9]) festgestellt — und hier

finden wir dasselbe bei Adrenalin — daß diejenigen Körper, die ein Lungenödem begünstigen, den Blutspiegel für Histamin erhöhen können, wie auch Histamin selbst. In unseren Versuchen mußten wir das dahin ergänzen, daß diese Vermehrung der Gefahr des Lungenödems durchaus nicht mit einer Erhöhung des Histaminspiegels im Blut parallel zu gehen braucht, z. B. die offenbare Toxizitätssteigerung des Histaminzusatzes durch Adrenalin, die keine Ergänzung in der Höhe des Histaminspiegels findet. Auch bei einfachen Infusionen von Histamin allein kann es vorkommen, daß der Blutdruck allmählich wieder ansteigt, die Neigung zu Lungenödem wird nicht vermindert, also etwa wie die Füllung eines Gefäßes, das überläuft.

Diskussion.

Bei der additiven Toxizität von Histamin + Adrenalin fällt auch noch besonders auf, daß die Infusion von Adrenalin den Histamingehalt im arteriellen Plasma mindestens so hoch steigen läßt wie bei gleichzeitiger Histamininfusion. Also wirken beide auch zugleich bei Adrenalin allein wie bei der Mischinfusion und doch ist die Wirkung nicht dieselbe. Das läßt auf den Entstehungsort des Histamins und den Ort des Angriffs beim Lungenödem Schlüsse zu, die wir hier nicht weiter verfolgen wollen, da diese Fragen nicht spruchreif sind. Daß bei der rascheren Entstehung des Oedems bei Adrenalin + Histamin auch hämodynamische Funktionen eine Rolle spielen, ist selbstverständlich.

Hier wollen wir jedoch auf die Frage nach dem Le Chatelier'schen Prinzip, dem Ausgangspunkt unserer Untersuchung, eingehen. Es ergibt sich die Möglichkeit, daß Histamin am Ort der Adrenalinwirkung selbst entsteht, dann hätten wir eine lokale „Regulation" vor uns, es könnte aber auch sein, daß Histamin erst in der Lunge frei wird, dann bestände die Möglichkeit einer weitergespannten Regulation. Schließlich (oder zugleich?) könnte es sich auch um einen Vorgang handeln, der mit dem übereinstimmt, was Anrep[15]) bei der Muskelkontraktion gefunden hat. Denn nach Cori[16]) führt Adrenalin

---

[15]) G. V. Anrep; J. of Physiol. **85**, 409 (1935).

[16]) C. F. Cori u. G. T. Cori; J. biol. Chem. 84, 683 (1929).

zur Milchsäurebildung in der Muskulatur. Damit wäre Histaminfreisetzung zugleich beigeordnet dem anaeroben Teil der Glykolyse, also unspezifisch.

Das Histamin könnte demnach sowohl aus der Peripherie als auch aus der Lunge stammen. Die Histaminmengen aus dem Muskel könnten aus einer relativen Anoxämie herrührern, ebenso wie die Milchsäure bei Cori bedingt sein könnte durch die Gefäßkontraktion der Muskulatur. Wenn Histamin gegeben wird, gemeinsam mit Adrenalin, kann es diese Adrenalinwirkung hemmen, also die Histaminfreisetzung in der Peripherie hindern. Histamin würde also die weitere Histaminbildung hemmen, ein lokaler Le Chatelier. Hier wäre ein Weg der Erklärung dafür, daß ein Adrenalinzusatz zur Histamininfusion nicht zu stärkerem Anstieg des Histaminspiegels im Blute führt. Allerdings wissen wir bisher noch nicht, ob Histamin in das erste Lungenödem übergeht, wodurch die Histaminkapazität der Lunge für kurze Zeit steigen könnte. Das gilt aber nur für den Beginn und die diffuse Ausbildung des Lungenödems. Später wird das Blut um kompakt ödematöse Stellen herumgeleitet, die Kapazität der letzten Reste bald erschöpft mit Durchbruch in den großen Kreislauf. Schwer ist die Beantwortung der Frage, wie der Organismus hier zwei sich gegenseitig in der Toxizität so begünstigende Substanzen gekoppelt freisetzt und mit beiden fertig wird. Vielleicht werden wir solche Steigerungen der Giftigkeit nicht finden bei den kleinen Konzentrationen (und der kurzen Zeit) z. B. von Adrenalin, die der Organismus verwendet. Solche Einwände führen aber nicht weiter. Für die Feinheit der Probleme sind die Methoden noch zu roh.

Zusammenfassung.

Die von Code ausgearbeitete Methode der Histaminbestimmung im Plasma wird auf kleine Blutmengen umgearbeitet.

Bei Verteilungsstudien zeigt sich, daß Histamin nicht in die Erythrocyten hineingeht.

Es wird gefunden, daß durch Adrenalininfusionen Histamin frei wird.

Die Einwirkung chronischer Infusionen von Histamin auf den Histamingehalt im Plasma wird verfolgt und der Zusammenhang mit der Atmung dargestellt.

Gleichzeitige Infusionen von Adrenalin + Histamin, die jedes allein zum Lungenödem führen, führt zu rascherem Oedem, aber die Wirkung auf den Histamingehalt im Blut addiert sich meist nicht.

Diskussion der Zusammenhänge nach dem Le Chatelier'schen Prinzip.

Tabell I.

Nr.	Datum	inf. Adrenalin γ/kg/Min.	Zeit Min.	Blutdr. steig. mm Hg	Histamin γ/ccm Plasma	Bemerkungen
3	19. 4. 1938	16,6	15	+55	0,08	
			30	+15	0,36	geringes Lungenödem
			90	—85	0,36	Herzbeutelerguß
7	2. 5. 1938	18,2	25	+75	0,32	
			45	+35	0,40	Lungenödem
			75	+15	0,20	
			155	0	0,20	
			180	0	0,16	
8	6. 5. 1938	11,4	7	+110	0,45	
			27	+75	0,55	starker Herzbeutelerguß
9	10. 5. 1938	11,9	7	+50	0,16	
			37	+90	0,30	
			127	0	0,12	Lungenödem
			187	—10	0,24	
10	12. 5. 1938	17,4	5	+20	0,175	
			35	0	0,175	Lungenödem
			73	—110	0,179	
11	16. 5. 1938	28,5	5	+20	0,20	
			35	+30	0,38	starkes Lungenödem
			57	—40	0,25	leichter Herzbeutelerguß
14	24. 5. 1938	10,9	7	+10	0,175	
			37	+15	0,20	kein Lungenödem
			157	—10	0,30	
			187	—85	0,50	
21	21. 6. 1938	9,5	5	+65	0,05	
			33	+25	0,10	kein Ödem, kein Erguß
			123	—45	0,08	
			158	—100	0,08	

Tabelle IV.

Nr.	Datum	Vor der Infusion		Während der Infusion				
		Blutdr. mm Hg	Atmung ccm/Min.	Histamin γ/kg/Min.	Inf. Hist. bis zur Blutentn. γ/kg	Gef. Hist. γ/ccm	Blutdr. mm Hg	Atmung ccm/Min.
23	19 6. 1939	175	950	0,2 1,0	6 35 65	0,03 0,04 0,20	125 100 75	2000 1350 1500
25	23. 6. 1939	150	650	3,1	46 133 238	0,24 0,24 (?) 0,80	75 70 60	800 820 950
26	27. 6. 1939	130	600	3,9	4 12 31 77 193	0,08 0,04 0,03 0,08 0,16	60 80 130 100 60	1200 1200 750 750 770
27	28. 6. 1939	100	500	4,0	4 12 20 240	0,24 0,08 0,12 0,14	60 60 40 75	400 550 200 375

Tabelle V.

Nr.	Datum	Vor der Infusion		Während der Infusion					
		Blutdr. mm Hg	gef. Hist. γ/ccm	Inf. Hist. γ/kg/Min.	Gef. Hist. γ/ccm	Blutdr. mm Hg	Mischinf. Hist.+Adr. γ/kg/Min.	Gef. Hist. γ/ccm	Hist. abgesetzt Gef. Hist. γ/ccm
35	25. 7. 39	140	0,04	3,6	0,12	100	3,6 H.+29,6 A.	0,14	0,14
					0,12	80			
36	26. 7. 39	125	0,05	5,7	0,19	105	5,7 H.+21,7 A.	0,12	0,20
					0,13	105			
37	28. 7. 39	125	0,06	6,7	0,16	80	6,7 H.+26,3 A.	0,16	0,16
					0,24	50			
38	31. 7. 39			6,6	0,18	140	6,6 H.+46,3 A.	0,24	
								0,26	

Lebenslauf

Ich wurde geboren am 26. September 1914 zu Oberhausen. Ausbildung: vier Jahre Vorschule, neun Jahre Reform-Realgymnasium zu Wanne-Eickel. Dortselbst Ostern 1933 Reifeprüfung. Studium an den Hochschulen Köln, Münster und Breslau. Staatsexamen am 16. Mai 1939 in Breslau. Bestallung am 1. September 1939.

Franz Barfuß